

1A-9239

Fig. 6

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **2003207454 A**

(43) Date of publication of application: **25.07.03**

(51) Int. Cl.

G01N 21/82
G01N 21/01
G01N 21/05
G01N 21/53
G01N 37/00
// G01N 35/08

(21) Application number: **2002006082**

(22) Date of filing: **15.01.02**

(71) Applicant: **MINOLTA CO LTD**

(72) Inventor: **SANTO YASUHIRO**
HAYAMIZU SHUNICHI

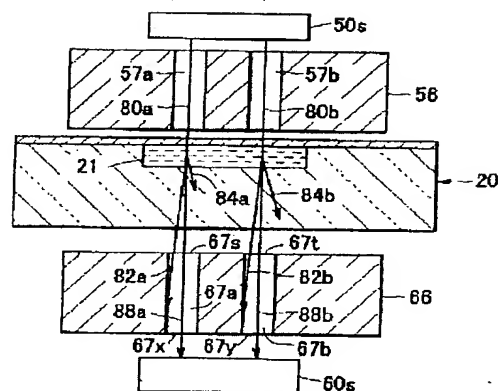
(54) TRANSMISSION LIGHT-DETECTING APPARATUS

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a transmission light-detecting apparatus for improving the detection sensitivity of transmission light and at the same time reducing noise influence.

SOLUTION: A transmission light-detection apparatus comprises a diaphragm member 66 and one light-receiving section 60s. The diaphragm member 66 has a plurality of pairs of first and second openings 67s, 67t and 67x, 67y. The first openings 67s and 67t are arranged opposite to each micro channel 21. Transmission light 88a and 88b through the micro channel 21 enters the first openings 67s and 67t, and is emitted from the corresponding second openings 67x and 67y. One light-reception section 60s receives transmission light 88a and 88b emitted from the second openings 67x and 67y.

COPYRIGHT: (C)2003,JPO



6

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-207454

(P2003-207454A)

(43) 公開日 平成15年7月25日 (2003.7.25)

(51) Int. CL ⁷	識別記号	F I	キーワード (参考)
G 0 1 N 21/82		G 0 1 N 21/82	2 G 0 5 4
21/01		21/01	Z 2 G 0 5 7
21/05		21/05	2 G 0 5 8
21/53		21/53	Z 2 G 0 5 9
37/00	1 0 1	37/00	1 0 1

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-6032 (P2002-6032)

(22) 出願日 平成14年1月15日 (2002.1.15)

(71) 出願人 000006079

ミノルタ株式会社

大阪府大阪市中央区安土町二丁目3番13号

大阪国際ビル

(72) 発明者 山東 康博

大阪府大阪市中央区安土町二丁目3番13号

大阪国際ビル ミノルタ株式会社内

(72) 発明者 速水 優一

大阪府大阪市中央区安土町二丁目3番13号

大阪国際ビル ミノルタ株式会社内

(74) 代理人 100062144

弁理士 青山 稔 (外3名)

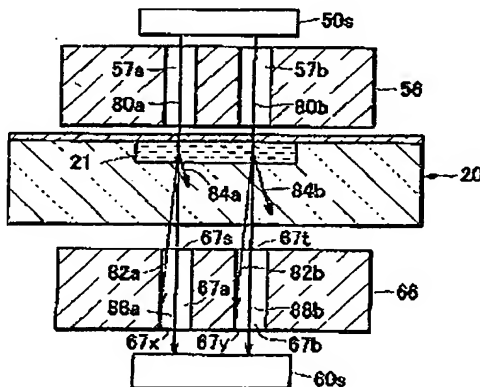
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 透過光検出装置

(57) 【要約】

【課題】 透過光の検出感度を良くしつつ、ノイズの影響を小さくすることができる透過光検出装置を提供する。

【解決手段】 透過光検出装置は、絞り部材66と、一つの受光部60sとを備える。絞り部材66は、複数対の第1及び第2の開口67s、67t、67x、67yを有する。第1の開口67s、67tがそれぞれマイクロ流路21に対向して配置される。マイクロ流路21を透過した透過光88a、88bが第1の開口67s、67tにそれぞれ入射し、対応する第2の開口67x、67yからそれぞれ出射する。一つの受光部60sは、第2の開口67x、67yからそれぞれ出射した透過光88a、88bを受光する。



(2)

特開2003-207454

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 マイクロ流路に光を照射して、マイクロ流路を透過した透過光の変化を検出する透過光検出装置において、

複数対の第1及び第2の開口を有する絞り部材であって、上記第1の開口がそれぞれマイクロ流路に対向して配置され、マイクロ流路を透過した透過光が上記第1の開口にそれぞれ入射し、対応する上記第2の開口からそれぞれ出射する、絞り部材と、

上記絞り部材の上記第2の開口からそれぞれ出射した透過光を受光する一つの受光部とを備えたことを特徴とする、透過光検出装置。

【請求項2】 平行光を上記マイクロ流路に照射する平行光照射部材を備え、

上記絞り部材は、対応する上記第1の開口と上記第2の開口とを結ぶ方向が、上記平行光と平行であることを特徴とする、請求項1記載の透過光検出装置。

【請求項3】 上記絞り部材の対応する上記第1の開口と上記第2の開口とのそれぞれの周縁上の点を結んだ直線がなす角度の最大値である光の進行角度が、10度以下であることを特徴とする、請求項1記載の透過光検出装置。

【請求項4】 上記光の進行角度が、3度以下であることを特徴とする、請求項1記載の透過光検出装置。

【請求項5】 上記絞り部材の上記第1の開口は、上記マイクロ流路の流路方向に複数配置されたことを特徴とする、透過光検出装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、透過光検出装置に関する。

【0002】

【従来の技術】 最近、マイクロマシン技術を応用して、化学分析や合成などの機器・手法を微細化して行う μ -TAS (μ -Total Analysis System) が注目されている。従来の装置に比べ微細化された μ -TASでは、試料の量が少ない、反応時間が短い、廃棄物が少ないなどのメリットがある。また、医療分野に使用した場合、検体（例えば血液）の量を少なくすることで患者への負担を軽減でき、試薬の量を少なくすることで検査のコストを下げることができる。さらに、検体・試薬の量が少ないことから反応時間が大幅に短縮され、検査の効率化が図れる。このようなことから、免疫学的検査、生化学的検査、血液凝固検査、遺伝子検査等に適用するメリットは大きい。

【0003】 現状のキュベットを用いるような大型（中型）機器での反応検出方法は、蛍光検出・発光検出・散乱光検出・透過光検出など、さまざまな方法がある。

【0004】 特開平10-288580号公報は、マイクロ流体チップの透過光検出について開示されている

2

が、受光部とアパーチャーの関係等には触れていない。特開平10-132783号公報は、上記公報と同様、マイクロ流体チップの透過光検出について開示されているが、アパーチャーなどには触れられておらず、また、電気泳動装置の検出装置について開示されており、透過光検出装置とは検出の原理も違う。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 試薬と検体の混合により散乱物質が生成されるような反応を検出する場合、散乱光の増加を直接検出する方法と、透過光を検出してその減少分から散乱光の変化を検出する方法とがある。

【0006】 マイクロ流体チップのように液量が少ない場合、反応による散乱光も少なく、散乱光を直接捕らえるのは困難になってくる。

【0007】 これに対し、透過光を捕らえる方法は、あらゆる角度の散乱光の増加が透過光の減少となって現れるので有利である。この場合、透過光が通過するアパーチャー（開口）の径を小さくすればするほど、アパーチャーを通過する散乱光を減らせるので、わずかな散乱変化も捕らえることができ、感度が良くなる。しかし、アパーチャーの径を小さくすれば、透過光の光量の変化率は上がるが、絶対変化量が減り、透過光の光量の変化が信号増幅時の電氣的ノイズなどに埋もれてしまう恐れがある。

【0008】 したがって、本発明が解決しようとする技術的課題は、透過光の検出感度を良くしつつ、ノイズの影響を小さくすることができる透過光検出装置を提供する。

【0009】

【課題を解決するための手段】 本発明は、上記技術的課題を解決するために、以下の構成の透過光検出装置を提供する。

【0010】 透過光検出装置は、マイクロ流路に光を照射して、マイクロ流路を透過した透過光の変化を検出するタイプのものである。透過光検出装置は、絞り部材と、一つの受光部とを備える。上記絞り部材は、複数対の第1及び第2の開口を有する。上記第1の開口がそれぞれマイクロ流路に対向して配置される。マイクロ流路を透過した透過光が上記第1の開口にそれぞれ入射し、対応する上記第2の開口からそれぞれ出射する。一つの上記受光部は、上記絞り部材の上記第2の開口からそれぞれ出射した透過光を受光する。

【0011】 上記構成において、マイクロ流路からの透過光は、絞り部材の第1の開口に入射し、対応する第2の開口から出射する。一方、マイクロ流路に照射された光による散乱光の大部分は、絞り部材の第1の開口に入射しないか、入射しても第2の開口から出射しない。そのため、受光部には透過光は到達するが、散乱光はほとんど到達しない。

【0012】 上記構成によれば、一つの受光部は、複数

(3)

特開2003-207454

3

の第2の開口から出射した透過光を受光するので、第2の開口が一つの場合よりも受光する光量が増え、検出感度を良くしつつ光量を増やすことができる。検出信号を増幅したときに含まれる電気的ノイズは略一定の大きさであるので、受光した光量に対応する検出信号が大きくなり、検出信号を増幅した値が大きくなると、電気的ノイズの影響が相対的に小さくなる。

【0013】したがって、透過光の検出感度を良くしつつ、ノイズの影響を小さくすることができる。

【0014】ところで、マイクロ流路を照射するために点光源を用いる場合、点光源と、対応する第1及び第2の開口とが同一直線上に並ぶように、対応する複数の第1及び第2の開口を放射状に配置してもよい。

【0015】好ましくは、平行光を上記マイクロ流路に照射する平行光照射部材を備える。上記絞り部材は、対応する上記第1の開口と上記第2の開口とを結ぶ方向が、上記平行光と平行である。

【0016】上記構成において、平行光照射部材は、例えば、平行な複数の貫通孔を有する絞り部材である。あるいは、光源光を平行光に変換するコリメータレンズである。

【0017】上記構成によれば、対応する第1及び第2の開口を結ぶ直線が互いに平行になり、構成を簡単にすることができる。複数の第1の開口に対して複数の第2の開口が広がるので、受光部を小さくすることができ、装置全体の小型化が容易である。

【0018】ところで、検出感度を向上するには、受光部にできるだけ散乱光が届かないようにする必要がある。

【0019】好ましくは、上記絞り部材の対応する上記第1の開口と上記第2の開口とのそれぞれの周縁上の点を結んだ直線がなす角度の最大値である光の進行角度が、10度以下である。

【0020】上記構成によれば、対応する第1及び第2の開口を結ぶ方向に対して10度以内の方向の散乱光のみが受光部に到達する。

【0021】より好ましくは、上記光の進行角度が、3度以下である。

【0022】上記構成によれば、対応する第1及び第2の開口を結ぶ方向に対して3度以内の方向の散乱光のみが受光部に到達する。

【0023】好ましくは、上記絞り部材の対応する上記第1の開口は、上記マイクロ流路の流路方向に複数配置される。

【0024】流路幅が小さいと、流路幅方向に複数の第1の開口を配置することは困難であるが、上記構成のように流路方向であれば、複数の第1の開口を配置することは容易である。したがって、直接光の検出感度を上げつつ、光量を確保することが容易である。

【0025】

【発明の実施形態】以下、本発明の実施形態に係る

4

透過光検出装置について、図1～図12を参照しながら説明する。

【0026】まず、透過光検出の原理について、図1及び図2を参照しながら説明する。

【0027】図1に示すように、光源50から出た光が、一對の絞り板52、54のアパーチャー53、55により角度を規制され、マイクロチップ20のマイクロ流路21に届く。最初、マイクロ流路21内の液体が反応していないときには、散乱物質は生成されず、光源50からの光70は、真っ直ぐ進み、一對の絞り板62、64のアパーチャー63、65を通り、受光部60へと届く。

【0028】次に、マイクロ流路21内で反応が始まり、散乱物質が生成され始めると、マイクロチップ20まで真っ直ぐ届いていた光70は、散乱により、ある角度を持って進行する。このとき、例えば図2において符号72、74、76で示すように、受光側のアパーチャー63、65の角度よりも大きな角度を持った光は、受光部60に到達しない。

【0029】これにより、受光部60に到達する透過光78の光量は減少する。この変化を受光部60で検出することにより、マイクロ流路21内での液体の反応を検出することができる。

【0030】このとき、受光側のアパーチャー63、65の径が小さいほど、光路の角度も小さくなり、わずかな角度の散乱光でも、受光部60に到達しないように外すことができ、非常に小さな反応も検出することができる。一般に、光路の角度が小さいほど検出感度が上がり、同じ反応を起こした液でも検出値の変化率は大きく検出することができる。

【0031】しかし、非常に小さな反応の場合、受光部60で発生した電流も非常に小さなもので、一般的には増幅回路を介して大きな出力を得る。受光部60の電流変化がnA（ナノアンペア）、pA（ピコアンペア）オーダーの場合、例えば10,000,000倍の増幅をするとノイズが大きくなる。これは電気的ノイズで、このノイズを減らすには増幅器や電気配線等の工夫をしなければならない。また、そのような工夫をしても、一定のノイズは残る。検査液の反応変化量は微小な場合、この変化量が増幅時のノイズに埋もれ、反応の検出が困難になる。

【0032】このようなことから、検出感度を上げるためにはアパーチャー径を小さくしたいが、アパーチャー径を小さくすると、絶対変化量が減少して、ノイズとの切り分けができなくなる。

【0033】検出光量を増やすために、流路方向に複数のアパーチャー及び受光部を配置して、それらの出力を加算するという考え方があがあるが、電気的ノイズは受光部それぞれからの出力に対して発生するもので、S/N比は、アパーチャーが一つ、受光部が一つのと

(4)

特開2003-207454

5

変わらない。

【0034】そこで、本発明では、複数のアパーチャーからの透過光を一つの受光部で受光し、感度を良くしつつ、光量をかせぐようにしている。

【0035】まず、本発明の第1実施形態に係る透過光検出装置について、図3、図4、図11、図12を参照しながら説明する。

【0036】図4に示すように、透過光検出装置は、光源50sと受光部60sとの間に、反応検出用のマイクロチップ20を固定する。光源50sとマイクロチップ20との間、受光部60sとマイクロチップ20との間には、それぞれ、光の進行角度を規制するためのアパーチャー57a、57b；67a、67bを有する絞り部材56、66が配置されている。

【0037】マイクロ流路21には、光源側の絞り部材56のアパーチャー57a、57bを通過した光80a、80bが照射される。マイクロ流路21からの透過光88a、88bは、受光側の絞り部材66のアパーチャー67a、67bを通過し、受光部60sに達する。一方、マイクロ流路21からの散乱光の大部分は、符号84a、84bで示すように、絞り部材66のアパーチャー67a、67bの第1の開口67s、67tに入射しないか、符号82a、82bで示すように、入射しても第2の開口67x、67yから出射しない。

【0038】一つの受光部60sが少なくとも2つのアパーチャー67a、67bの第2の開口67x、67yに対向するように配置することにより、アパーチャー67a、67bの個数倍（第1及び第2の開口の対の個数倍）だけ、受光部60sの出力が増える。受光部60sは一つなので、増幅時の電気的ノイズは増えず、S/N比が改善され、結果的に、検出限界が向上する。

【0039】例えば、光源50sにはLED（発光ダイオード）、受光部60sにはフォトダイオードを用いる。光源は、LEDに限らず、レーザー、ハロゲンランプ、キセノンランプ、水銀ランプなども用いることができる。絞り部材56、66の厚みは、1mm、アパーチャー57a、57b；67a、67bの内径はそれぞれ50μmである。アパーチャー57a、57b；67a、67bはプレス、エッチング、電鍍、ドリル等で形成する。なお、寸法・形状は、これに限るものではない。絞り部材56、66の厚みを増すほど、また、アパーチャー57a、57b；67a、67bの内径を小さくするほど、光の進行角度を規制して、透過光の検出感度を上げることができる。

【0040】すなわち、図3に示すように、アパーチャー73、75の内径と、絞り板72、74の距離の関係から、光の進行角度 θ_1 が決定される。点線で示すように、アパーチャー73a、75aの内径を小さくしたり、絞り板72、74aの距離を大きくすると、光の進行角度を θ_1 から θ_2 に小さくして、透過光の検出感度

6

を上げることができる。装置全体の小型化を図るには、内径を小さいアパーチャー73a、75aとする方が好ましい。また、アパーチャー73、75内での反射を防ぐために、アパーチャー73、75の内面を黒く塗装したり、絞り部材72、74自体を黒い材料（例えば、カーボン）で形成すると効果的である。

【0041】図11は、血液凝固検査における受光側アパーチャーの光の進行角度と透過光の変化率との関係の一例である。検査物の物性等により最適な角度があるが、図11に示したように、光の進行角度が約10度以内であれば、変化率が1%以上となり検出可能である。さらに好ましくは、光の進行角度を3度以内にすることで、変化率が4%以上となり、高感度な検出が可能となる。

【0042】図12は、血液凝固検査における出力と時間の関係を示す。(a)は、アパーチャーを2対備えた上記の例であり、(b)は、アパーチャーを1対備えた比較例である。いずれも、時間の経過とともに凝固が進み、透過光が減少し、出力も減少しているが、(a)の方が変化の絶対量が大きく、増幅時の電気的ノイズの影響を小さくすることができる。

【0043】次に、本発明の第2実施形態に係る透過光検出装置について、図5を参照しながら説明する。以下の説明では、第1実施形態と同様の構成部分には、同様の符号を用い、説明を省略する。

【0044】図5に示したように、絞り部材は一体物でなくてもよい。すなわち、アパーチャー53a、53b；55a、55b；63a、63b；65a、65bを有する板状の絞り板52s、54s；62s、64sを対にして用いることにより、絞り部材としてもよい。この場合、一つのアパーチャーを通過した散乱光が、別のアパーチャー（対応しないアパーチャー）を通過して受光部60sに入る可能性がある。前方散乱光よりも後方散乱光が強い場合に有効である。また、前方散乱光でも、散乱角が小さい場合は、絞り板62s、64s間の距離を広げることで対応できる。

【0045】次に、本発明の第3実施形態に係る透過光検出装置について、図6を参照しながら説明する。

【0046】図6は、アパーチャーの配置の別例である。複数のアパーチャーは、流路に直交方向のみならず、流路方向にも配置している。フォトダイオードの受光部61の寸法は、例えば1.1mm×1.1mmである。絞り部材68には、内径が50μmのアパーチャー69が100μmピッチで2×5個並んでいる。この例の場合、合計10個のアパーチャー69があるので、受光部61は、10倍の光量を検出でき、S/N比は約10倍良くなる。

【0047】次に、本発明の第4実施形態に係る透過光検出装置について、図7を参照しながら説明する。

【0048】図7は、マイクロチップ20の流路21の

(5)

特開2003-207454

8

7
流路方向（長手方向）に、ライン型のフォトダイオード60tを配置し、絞り部材56t、66tに複数のアパーチャー57t、67tを流路21に沿って流路方向に配置した例である。

【0049】図8は、従来例の透過光検出装置を示す。絞り部材2、4には、マイクロチップ8の流路9に沿って流路方向に細長いアパーチャー3、5がそれぞれ形成され、光源側のアパーチャー3を通った光1による透過光1bを、流路9に沿って流路方向に細長いライン型の受光部6で受光するようになっている。しかし、受光側のアパーチャー5の開口が大きくなることで、例えば1aで示すように、散乱光が受光部6に入ってしまう、検出感度が下がってしまう。しかし、図7の例では、複数のアパーチャー67tにより、透過光と散乱光の切り分けができるので、検出感度は下がらない。

【0050】次に、マイクロチップ20について、図9に基づき説明する。

【0051】マイクロチップ20は、例えば、血球分離で得られた血液成分を、マイクロチップ20上で試薬と混合し、反応させることにより、検査を行うことができる。

【0052】マイクロチップ20は、光透過性の材料、例えばPMMA、PDMS、ガラスなどを用いて作成する。例えば、流路形状に貫通エッチングしたシリコン基板20aの上下面にガラスやPMMA等の樹脂の透明板20bを接合する。マイクロ流路21の幅は、例えば、20μm、深さは100μmである。なお、寸法・形状は、これに限るものではない。マイクロ流路21を、小さくすればするほど、使用する検体、試薬の量が減り、コスト削減、検査者への負担低減を図ることができる。

【0053】マイクロ流路21は、第1流路21aと第2流路21bとが第3流路21cで合流するように形成されている。

【0054】第2流路21bには、端部にフィルター受け部23aが形成され、中間位置に液貯め部23bが形成されている。第1流路21aと第2流路21bとには、合流点の近傍に、流路断面が部分的に小さくなった撥水バルブ24a、24bがそれぞれ形成されている。第3流路21cの端部側には液貯め部23cが形成されている。

【0055】上側の透明板20bには、第1流路21aの端部に連通する試薬導入部25a、フィルター受け部23bに連通する血液受け25b、第3流路21cの端部に連通する吸引開口部25cが設けられている。また、第1流路21aと外部とを連通する大気連通口22aと、第2流路21bと外部とを大気連通口22bとが形成されている。

【0056】試薬導入部25aには、適宜な試薬を導入する。導入された試薬は、毛細管現象により第1流路21aを進行し、先端が撥水バルブ24aに達すると停止

する。

【0057】血液受け25bには血球を分離するためのフィルターが装填される。このフィルターに全血を滴下すると、フィルターで血球が除去された血液成分が、毛細管現象により、第1流路21bを進行し、液貯め部23bを満たし、先端が撥水バルブ24bに達すると停止する。

【0058】撥水バルブ24a、24bで停止している試薬と血液成分は、大気連通口22a、22bを閉じた状態で、吸引開口部25cから適宜な圧力で吸引することにより、第3流路21cに導き、混合することができる。

【0059】そして、第3流路21c内の混合液の変化を、例えば、発光ダイオード50で第3流路21cに光を照射し、第3流路21cを透過した透過光をフォトダイオード60で検出する。これにより、生化学検査や血液凝固検査などの検査（APTT、PT、複合因子T、フェブリノーゲンなど）を行うことができる。

【0060】発光ダイオード50とマイクロチップ20との間、マイクロチップ20とフォトダイオード60との間には、例えば、アパーチャー53、55；63、65が形成された各一对の絞り板52、54；62、64が、それぞれ配置され、光路を絞るようになっている。図9では、アパーチャー53、55；63、65は各1個のみ図示しているが、実際には、上記各実施形態のように複数個である。また、対になった絞り板の代わりに、一体物の絞り部材を用いてもよい。

【0061】図10は、検査装置の透視図である。

【0062】検査装置80の本体82には、検査結果などを表示する表示器84と、検査条件などを入力するための制御パネル86と、マイクロチップ20を装填する装填部88を備える。

【0063】検査装置80の本体82の内部には、シリジポンプ2と、発光ダイオード50と、フォトダイオード60、絞り部材（図示せず）などが配置される。シリジポンプ2は、装填部88に挿入されたマイクロチップ20の吸引開口部25cにチューブ4を介して接続され、適宜タイミングで吸引を行う。

【0064】以上説明したように、複数のアパーチャーを透過した透過光を一つの受光部で受光することにより、透過光の検出感度を良くしつつ、ノイズの影響を小さくすることができる。

【0065】なお、本発明は、上記各実施形態に限定されるものではなく、その他は種々の態様で実施可能である。

【0066】例えば、着脱可能なマイクロチップを用いずに、透過光検出装置内にマイクロ流路を形成してもよい。また、マイクロチップ自体が絞り部材（アパーチャー）を備えた構成としてもよい。

【図面の簡単な説明】

【図1】 透過光検出の原理説明図である。

(6)

特開2003-207454

9

10

【図2】 透過光検出の原理説明図である。

【図3】 光の進行角度の説明図である。

【図4】 本発明の第1実施形態の透過光検出装置の要部断面図である。

【図5】 本発明の第2実施形態の透過光検出装置の要部断面図である。

【図6】 本発明の第3実施形態の透過光検出装置の要部斜視図である。

【図7】 本発明の第4実施形態の透過光検出装置の要部斜視図である。

【図8】 従来例の透過光検出装置の要部斜視図である。

【図9】 透過光検出装置の分解斜視図である。

* 【図10】 透過光検出装置の透視図である。

【図11】 変化率と角度の関係を示すグラフである。

【図12】 フォトダイオードの出力変化を示すグラフである。(a)は本件、(b)は比較例である。

【符号の説明】

20 マイクロチップ

21 マイクロ流路

62 s, 64 s 絞り板(絞り部材)

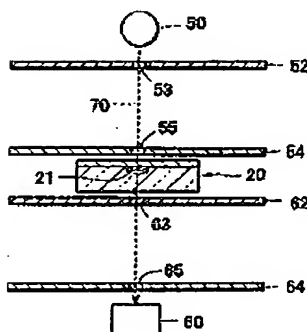
66, 66 t 絞り部材

67 s, 67 t 第1の開口

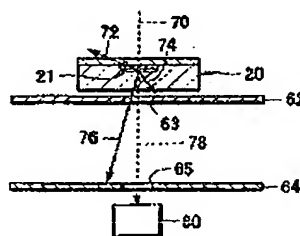
67 x, 67 y 第2の開口

68 絞り部材

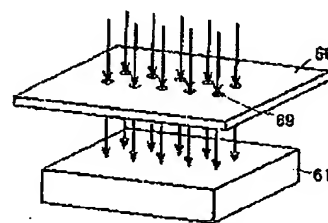
【図1】



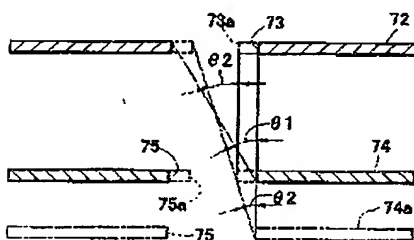
【図2】



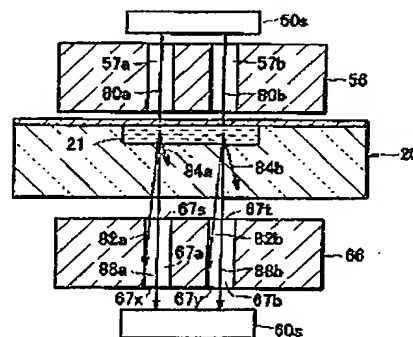
【図6】



【図3】



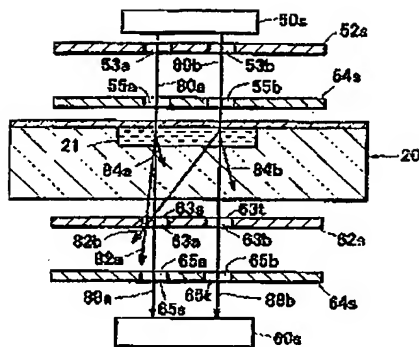
【図4】



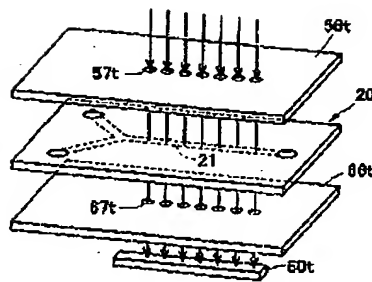
(7)

特開 2003-207454

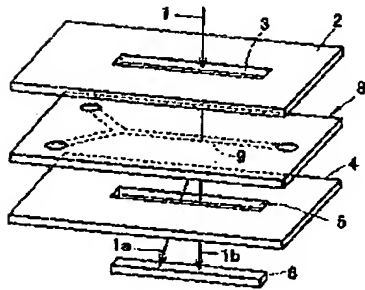
【圖5】



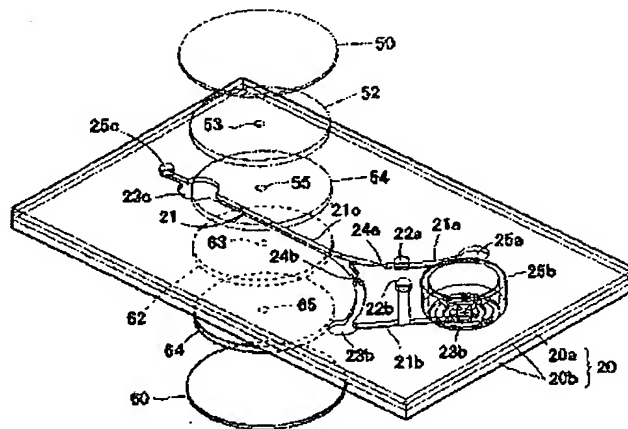
【圖 7】



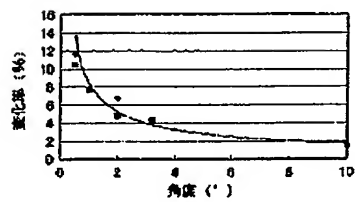
【图8】



【圖9】



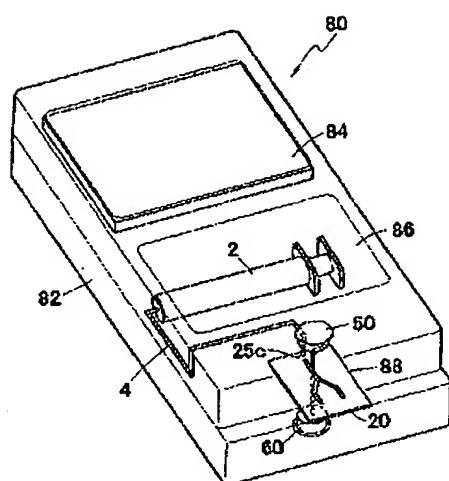
【圖 1 1】



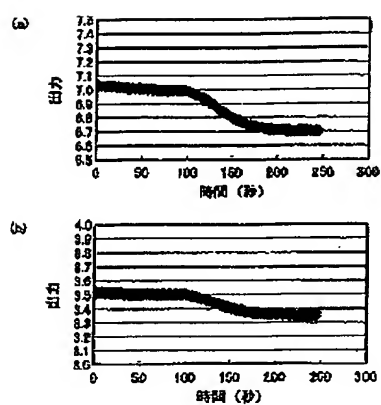
(8)

特開2003-207454

【図10】



【図12】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.
// G 0 1 N 35/08

識別記号

F I
G 0 1 N 35/08

F-コード (参考)

D

F ターム (参考) 2G054 AA06 EA05 FA08 FA32 GB03
2G057 AA01 AB04 AB06 AC01 BA05
BB01 BB06
2G058 DA07 GA02
2G059 AA01 BB12 CC16 DD01 EE01
GG02 JJ30 KK05

*** NOTICES ***

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] In the transmitted light detection equipment which detects change of the transmitted light which irradiated light in micro passage and penetrated micro passage Are the converging section material which has two or more pairs of 1st and 2nd openings, and the 1st opening of the above counters micro passage, respectively, and is arranged. Transmitted light detection equipment characterized by having the converging section material in which the transmitted light which penetrated micro passage carries out incidence to the 1st opening of the above, respectively, and which carries out outgoing radiation from the 2nd corresponding opening of the above, respectively, and one light sensing portion which receives the transmitted light which carried out outgoing radiation from the 2nd opening of the above of the above-mentioned converging section material, respectively.

[Claim 2] It is transmitted light detection equipment according to claim 1 with which it is characterized by the above-mentioned converging section material having the direction parallel to the above-mentioned parallel light which connects the 1st corresponding opening of the above, and the 2nd opening of the above by having the parallel light exposure member which irradiates parallel light in the above-mentioned micro passage.

[Claim 3] Transmitted light detection equipment according to claim 1 with which the progress include angle of the light which is the maximum of the include angle which the straight line which connected the point on each periphery of the 1st opening of the above and the 2nd opening of the above to which the above-mentioned converging section material corresponds makes is characterized by being 10 or less degrees.

[Claim 4] Transmitted light detection equipment according to claim 1 with which the progress include angle of the above-mentioned light is characterized by being 3 or less times.

[Claim 5] The 1st opening of the above of the above-mentioned converging section material is transmitted light detection equipment characterized by carrying out two or more arrangement in the direction of passage of the above-mentioned micro passage.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to transmitted light detection equipment.

[0002]

[Description of the Prior Art] Recently, a micro machine technique is applied and mu-TAS (micro-Total Analysis System) which makes detailed a device and technique, such as a chemical analysis and composition, and performs it attracts attention. In mu-TAS made detailed compared with conventional equipment, there is a merit, like there is little trash with short reaction time with few amounts of a sample. Moreover, when it is used for the medical field, the burden to a patient can be mitigated by lessening the amount of a specimen (for

example, blood), and the cost of inspection can be lowered by lessening the amount of a reagent. Furthermore, since there are few amounts of a specimen and a reagent, reaction time is shortened substantially, and the increase in efficiency of inspection can be attained. Since it is such, the merit applied to immunologic test, biochemical inspection, and blood coagulation inspection, genetic screening, etc. is large.

[0003] The reaction detection approach in a large-sized (medium size) device which uses the present cuvette has various approaches, such as fluorescence detection / luminescence detection, scattered-light detection, and transmitted light detection.

[0004] Although JP,10-288580,A is indicated about transmitted light detection of a micro fluid chip, it is not touching on the relation between a light sensing portion and an aperture. Although JP,10-132783,A is indicated about transmitted light detection of a micro fluid chip like the above-mentioned official report, it is not touched by the aperture, and is indicated about the detection equipment of an electrophoresis apparatus, and, as for transmitted light detection equipment, the principle of detection is also different.

[0005]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] When detecting a reaction the dispersion matter is generated by whose mixing of a reagent and a specimen, there are an approach of carrying out direct detection of the increment in the scattered light and a method of detecting the transmitted light and detecting change of the scattered light from the decrement.

[0006] Like a micro fluid chip, when there is little volume, there is also little scattered light by the reaction and it becomes difficult to catch the scattered light directly.

[0007] On the other hand, since the increment in the scattered light of all include angles serves as reduction in the transmitted light and the method of catching the transmitted light appears, it is advantageous. In this case, since the scattered light which passes an aperture can be reduced the more the more it makes small the path of the aperture (opening) which the transmitted light passes, a slight dispersion change can also be caught and sensibility becomes good. However, although the rate of change of the quantity of light of the transmitted light will increase if the path of an aperture is made small, variation becomes less absolutely and there is a possibility that change of the quantity of light of the transmitted light may be buried in the electrical noise at the time of signal magnification etc.

[0008] Therefore, the technical technical problem which this invention tends to solve offers the transmitted light detection equipment which can make effect of a noise small, improving detection sensitivity of the transmitted light.

[0009]

[Means for Solving the Problem] This invention offers the transmitted light detection equipment of the following configurations, in order to solve the above-mentioned technical technical problem.

[0010] Transmitted light detection equipment is a thing of a type which detects change of the transmitted light which irradiated light in micro passage and penetrated micro passage. Transmitted light detection equipment is equipped with converging section material and one light sensing portion. The above-mentioned converging section material has two or more pairs of 1st and 2nd openings. The 1st opening of the above counters micro passage, respectively, and is arranged. The transmitted light which penetrated micro passage carries out incidence to the 1st opening of the above, respectively, and carries out outgoing radiation from the 2nd corresponding opening of the above, respectively. The one above-mentioned light sensing portion receives the transmitted light which carried out outgoing radiation from the 2nd opening of the above of the above-mentioned converging section material, respectively.

[0011] In the above-mentioned configuration, outgoing radiation of the transmitted light from micro passage is carried out from the 2nd opening which carries out incidence to the 1st opening of converging section material, and is equivalent to it. On the other hand, even if it does not carry out incidence of the great portion of scattered light by the light irradiated by

micro passage to the 1st opening of converging section material or it carries out incidence, outgoing radiation of it is not carried out from the 2nd opening. Therefore, although the transmitted light reaches a light sensing portion, the scattered light hardly reaches.

[0012] According to the above-mentioned configuration, the quantity of light of one light sensing portion which receives light rather than the case where the number of the 2nd opening is one since the transmitted light which carried out outgoing radiation from two or more 2nd openings is received increases, and the quantity of light can be increased, improving detection sensitivity. Since the electrical noise contained when a detecting signal is amplified is the magnitude of abbreviation regularity, the detecting signal corresponding to the quantity of light which received light becomes large, and if the value which amplified the detecting signal becomes large, the effect of electrical noise will become small relatively.

[0013] Therefore, effect of a noise can be made small, improving detection sensitivity of the transmitted light.

[0014] By the way, on the same straight line, since micro passage is irradiated, when using the point light source, the point light source and the 1st and 2nd corresponding openings may arrange two or more pairs of 1st and 2nd corresponding openings at a radial so that it may stand in a line.

[0015] Preferably, it has the parallel light exposure member which irradiates parallel light in the above-mentioned micro passage. The above-mentioned converging section material has the direction parallel to the above-mentioned parallel light which connects the 1st corresponding opening of the above, and the 2nd opening of the above.

[0016] In the above-mentioned configuration, a parallel light exposure member is converging section material which has two or more parallel breakthroughs, for example. Or it is the collimator lens which changes light source light into parallel light.

[0017] According to the above-mentioned configuration, the straight line which connects the 1st and 2nd corresponding openings is parallel mutually, and can simplify a configuration. Since two or more 2nd openings do not spread to two or more 1st openings, a light sensing portion can be made small and the miniaturization of the whole equipment is easy.

[0018] By the way, in order to improve detection sensitivity, it is necessary to make it the scattered light not reach a light sensing portion as much as possible.

[0019] The progress include angle of the light which is the maximum of the include angle which the straight line which connected preferably the point on each periphery of the 1st opening of the above and the 2nd opening of the above to which the above-mentioned converging section material corresponds makes is 10 or less degrees.

[0020] According to the above-mentioned configuration, only the scattered light of the direction of less than 10 degrees reaches a light sensing portion to the direction to which the 1st and 2nd corresponding openings are connected.

[0021] The progress include angle of the above-mentioned light is 3 or less times more preferably.

[0022] According to the above-mentioned configuration, only the scattered light of the direction of less than 3 times reaches a light sensing portion to the direction to which the 1st and 2nd corresponding openings are connected.

[0023] Preferably, two or more arrangement of the 1st opening of the above of the above-mentioned converging section material is carried out in the direction of passage of the above-mentioned micro passage.

[0024] If the depth is small, it is difficult to arrange two or more 1st openings in the depth direction, but if it is the direction of passage like the above-mentioned configuration, it is easy to arrange two or more 1st openings. Therefore, it is easy to secure the quantity of light, raising the detection sensitivity of direct light.

[0025]

[Embodiment of the Invention] Hereafter, the transmitted light detection equipment

concerning each operation gestalt of this invention is explained, referring to drawing 1 - drawing 12 .

[0026] First, the principle of transmitted light detection is explained, referring to drawing 1 and drawing 2 .

[0027] As shown in drawing 1 , the light which came out of the light source 50 has an include angle regulated by the apertures 53 and 55 of the throttle plates 52 and 54 of a couple, and reaches the micro passage 21 of a microchip 20. When the liquid in the micro passage 21 has not reacted at first, the dispersion matter is not generated, but the light 70 from the light source 50 passes along the apertures 63 and 65 of the throttle plates 62 and 64 of straight progress and a couple, and reaches a light sensing portion 60.

[0028] Next, if a reaction starts in the micro passage 21 and the dispersion matter begins to be generated, to a microchip 20, by dispersion, straight ***** 70 will have a certain include angle, and will advance. As signs 72, 74, and 76 show at this time, for example, drawing 2 , the light with a bigger include angle than the include angle of the apertures 63 and 65 by the side of light-receiving does not reach a light sensing portion 60.

[0029] Thereby, the quantity of light of the transmitted light 78 which reaches a light sensing portion 60 decreases. By catching this change by the light sensing portion 60, the reaction of the liquid in the micro passage 21 is detectable.

[0030] The include angle of an optical path can also become small, and it can remove so that the scattered light of few include angles may not reach a light sensing portion 60, either, and a very small reaction can also be detected, so that the path of the apertures 63 and 65 by the side of light-receiving is small at this time. Generally, detection sensitivity can go up, so that the include angle of an optical path is small, and the liquid which caused the same reaction can also catch the rate of a detection value change greatly:

[0031] However, since the current generated in the light sensing portion 60 is also very small in the case of a very small reaction, generally a big output is obtained through an amplifying circuit. When current change of a light sensing portion 60 is nA (nanoampere) and pA (picoampere) order, for example, if 10,000,000 times as many magnification as this is carried out, a noise will occur greatly. This is an electric noise and must devise amplifier, electric wiring, etc. to reduce this noise. Moreover, even if it carries out such a device, a fixed noise remains. When the reaction variation of suspension is minute, this variation is buried in the noise at the time of magnification, and detection of a reaction becomes difficult.

[0032] In order to raise detection sensitivity, he wants to make the diameter of an aperture small, since it is such, but when the diameter of an aperture is made small, variation decreases absolutely and carving [noise] becomes impossible.

[0033] In order to increase the detection quantity of light, there is a view of arranging two or more sets of apertures and a light sensing portion in the direction of passage, and adding those outputs, but since electrical noise is generated to the output from each light sensing portion, as for a S/N ratio, one and a light sensing portion do not change an aperture to the time of being one.

[0034] Then, he is trying to earn the quantity of light in this invention, receiving the transmitted light from two or more apertures by one light sensing portion, and improving sensibility.

[0035] First, the transmitted light detection equipment concerning the 1st operation gestalt of this invention is explained, referring to drawing 3 , drawing 4 , drawing 11 , and drawing 12 .

[0036] As shown in drawing 4 , transmitted light detection equipment fixes the microchip 20 for reaction detection between 50s of light sources, and 60s of light sensing portions. Between 60s of light sensing portions, and a microchip 20, the converging section material 56 and 66 which has aperture 57a for regulating the progress include angle of light, 57b;67a, and 67b, respectively is arranged between 50s of light sources, and a microchip 20.

[0037] The light 80a and 80b which passed the apertures 57a and 57b of the converging

section material 56 by the side of the light source is irradiated by the micro passage 21. The transmitted lights 88a and 88b from the micro passage 21 pass the apertures 67a and 67b of the converging section material 66 by the side of light-receiving, and reach 60s of light sensing portions. On the other hand, even if it does not carry out incidence of the great portion of scattered light from the micro passage 21 to the 1st opening 67s and 67t of the apertures 67a and 67b of the converging section material 66, or it carries out incidence as Signs 82a and 82b show as Signs 84a and 84b show, outgoing radiation of it is not carried out from the 2nd opening 67x and 67y.

[0038] The output of 60s of light sensing portions increases only the number twice (a pair of number twice of the 1st and 2nd openings) of Apertures 67a and 67b by arranging so that 60s of one light sensing portion may counter the 2nd opening 67x and 67y of at least two apertures 67a and 67b. Since the number of 60s of light sensing portions is one, the electrical noise at the time of magnification does not increase, but a S/N ratio is improved, and its limit of detection improves as a result.

[0039] For example, LED (light emitting diode) is used for 50s of light sources, and a photodiode is used for 60s of light sensing portions. Not only LED but laser, a halogen lamp, a xenon lamp, a mercury lamp, etc. can be used for the light source. The bore of 1mm, aperture 57a, 57b; 67a, and 67b of the thickness of the converging section material 56 and 66 is 50 micrometers, respectively. Aperture 57a, 57b; 67a, and 67b are formed with a press, etching, electrocasting, a drill, etc. In addition, a dimension and a configuration are not restricted to this. The progress include angle of light can be regulated and the detection sensitivity of the transmitted light can be raised, so that the thickness of the converging section material 56 and 66 is increased, and, so that the bore of aperture 57a, 57b; 67a, and 67b is made small.

[0040] That is, as shown in drawing 3, the progress include angle θ_1 of light is determined from the relation of the bore of apertures 73 and 75, and the distance of throttle plates 72 and 74. If the bore of Apertures 73a and 75a is made small or distance of throttle plates 72 and 74a is enlarged as a dotted line shows, the progress include angle of light can be made small from θ_1 to θ_2 , and the detection sensitivity of the transmitted light can be raised. It is more desirable to use a bore as the small apertures 73a and 75a, in order to attain the miniaturization of the whole equipment. Moreover, in order to prevent an echo within an aperture 73 and 75, it is effective, if the inner surface of apertures 73 and 75 is painted black or the converging section material 72 and 74 the very thing are formed with a black ingredient (for example, carbon).

[0041] Drawing 11 is an example of the relation of the progress include angle of the light of a light-receiving side aperture and the rate of change of the transmitted light in blood coagulation inspection. Although there is optimal include angle by the physical properties of an inspection object etc., if the progress include angle of light is less than about 10 degrees as shown in drawing 11, rate of change can become 1% or more, and it can detect. Still more preferably, it is making the progress include angle of light into less than 3 times, and rate of change becomes 4% or more, and the high sensitivity detection of it is attained.

[0042] Drawing 12 shows the output in blood coagulation inspection, and the relation of time amount. (a) is the above-mentioned example equipped with two pairs of apertures, and (b) is the example of a comparison equipped with one pair of aperture. Coagulation progresses with the passage of time, the transmitted light decreases, the output is decreasing, and the absolute magnitude of change of the direction of (a) is large, and all can make small effect of electric Neuss at the time of magnification.

[0043] Next, the transmitted light detection equipment concerning the 2nd operation gestalt of this invention is explained, referring to drawing 5. In the following explanation, explanation is omitted to the same component as the 1st operation gestalt using the same sign.

[0044] As shown in drawing 5, converging section material may not really be an object. That

is, it is good also as converging section material by using by making into a pair 52s of tabular throttle plates which have aperture 53a, 53b; 55a, 55b; 63a, 63b; 65a, and 65b, 54s; 62s, and 64s. In this case, since the scattered light which passed one aperture may pass another aperture (not corresponding aperture) and may go into 60s of light sensing portions, it is effective when a back scattered light is stronger than forward-scattering light. Moreover, when forward-scattering light also has a small diffusion angle, it can respond by extending the distance between 62s of throttle plates, and 64s.

[0045] Next, the transmitted light detection equipment concerning the 3rd operation gestalt of this invention is explained, referring to drawing 6.

[0046] Drawing 6 is example of another of arrangement of an aperture. Two or more apertures are arranged to passage not only in the direction of a right angle but in the direction of passage. The dimension of the light sensing portion 61 of a photodiode is 1.1mmx1.1mm. The aperture 69 whose bore is 50 micrometers is located in a line with the converging section material 68 in 2x5 100-micrometer pitches. Since there are a total of ten apertures 69 in the case of this example, as for a light sensing portion 61, one 10 times the quantity of light of this can be detected, and, as for a S/N ratio, about 10 times become good.

[0047] Next, the transmitted light detection equipment concerning the 4th operation gestalt of this invention is explained, referring to drawing 7.

[0048] Drawing 7 is an example which has arranged photodiode 60t of a line mold in the direction of passage of the passage 21 of a microchip 20 (longitudinal direction), and has arranged two or more apertures 57t and 67t in the direction of passage along passage 21 in it to the converging section material 56t and 66t.

[0049] Drawing 8 shows the transmitted light detection equipment of the conventional example. The long and slender apertures 3 and 5 are formed in the direction of passage along the passage 9 of a microchip 8, respectively, and transmitted light 1b by the light 1 which passed along the aperture 3 by the side of the light source is received by the light sensing portion 6 of a long and slender line mold in the direction of passage along passage 9 to the converging section material 2 and 4. However, as for example, 1a shows, the scattered light will keep in a light sensing portion 6 as close, and detection sensitivity will fall, because opening of the aperture 5 by the side of light-receiving becomes large. However, in the example of drawing 7, by two or more aperture 67t, since it can perform that the transmitted light and the scattered light curve, detection sensitivity does not fall.

[0050] Next, a microchip 20 is explained based on drawing 9.

[0051] A microchip 20 can be inspected by mixing with a reagent and making the constituent of blood obtained for example, by corpuscle separation react on a microchip 20.

[0052] A microchip 20 is created using the ingredient of light transmission nature, for example, PMMA and PDMS, glass, etc. For example, transparence plate 20b of resin, such as glass and PMMA, is joined to a passage configuration in the vertical side of silicon substrate 20a which carried out penetration etching. The width of face of the micro passage 21 is 20 micrometers, and the depth is 100 micrometers. In addition, a dimension and a configuration are not restricted to this. The more it makes micro passage 21 small, the amount of the specimen to be used and a reagent can become less and, the more cost reduction and burden reduction to the subject can be aimed at.

[0053] The micro passage 21 is formed so that 1st passage 21a and 2nd passage 21b may join by 3rd passage 21c.

[0054] Filter carrier section 23a is formed in an edge at 2nd passage 21b, and liquid reservoir section 23b is formed in the mid-position. The water-repellent bulbs 24a and 24b by which the passage cross section became small selectively are formed in 1st passage 21a and 2nd passage 21b near the juncture, respectively. Liquid reservoir section 23c is formed in the edge side of 3rd passage 21c.

[0055] Reagent induction 25a which is open for free passage at the edge of 1st passage 21a,

blood receptacle 25b which is open for free passage to filter carrier section 23b, and attraction opening 25c which is open for free passage at the edge of 3rd passage 21c are prepared in upper transparency plate 20b. Moreover, atmospheric-air free passage opening 22b is formed in 1st passage 21a, atmospheric-air free passage opening 22a which opens the exterior for free passage, and 2nd passage 21b and the exterior.

[0056] A proper reagent is introduced into reagent induction 25a. The introduced reagent will stop, if 1st passage 21a is gone on by capillarity and a head reaches water-repellent bulb 24a.

[0057] Blood receptacle 25b is loaded with the filter for separating a corpuscle. It will stop, if the constituent of blood from which the corpuscle was removed with the filter when whole blood was dropped at this filter advances 1st passage 21b, and fills liquid reservoir section 23b by capillarity and a head reaches water-repellent bulb 24b.

[0058] The reagent which has stopped by the water-repellent bulbs 24a and 24b, and a constituent of blood are in the condition which closed the atmospheric-air free passage openings 22a and 22b, by drawing in by the proper pressure from attraction opening 25c, can be led to 3rd passage 21c, and can be mixed.

[0059] And light is irradiated to change of the mixed liquor in 3rd passage 21c with light emitting diode 50 at 3rd passage 21c, and a photodiode 60 detects the transmitted light which penetrated 3rd passage 21c. Thereby, biochemical inspection, blood coagulation inspection, etc. can be inspected (APTT, PT, the compound factor T, FEBURI no gene, etc.).

[0060] between between a light emitting diode 50 and microchips 20, a microchip 20, and photodiodes 60 -- for example, aperture 53 and 55; -- a pair each of throttle plates 52 with which 63 and 65 were formed, and 54; -- 62 and 64 are arranged, respectively and extract an optical path. drawing 9 -- aperture 53 and 55; -- although it is illustrating 63 and one 65 each, more than one come out like each above-mentioned operation gestalt actually. Moreover, the converging section material of an object may really be used instead of the throttle plate which became a pair.

[0061] Drawing 10 is the perspective drawing of test equipment.

[0062] The body 82 of test equipment 80 is equipped with the indicator 84 which displays an inspection result etc., the control panel 86 for inputting a verification condition etc., and the loading section 88 which loads with a microchip 20.

[0063] Inside the body 82 of test equipment 80, a syringe pump 2, light emitting diode 50, a photodiode 60, converging section material (not shown), etc. are arranged. It connects with attraction opening 25c of the microchip 20 inserted in the loading section 88 through a tube 4, and a syringe pump 2 draws in to timing suitably.

[0064] Effect of a noise can be made small, improving detection sensitivity of the transmitted light by receiving the transmitted light which passed two or more apertures by one light sensing portion, as explained above.

[0065] In addition, this invention is not limited to each above-mentioned operation gestalt, and others can carry it out in various modes.

[0066] For example, micro passage may be formed in transmitted light detection equipment, without using a removable microchip. Moreover, it is good also as a configuration whose microchip itself was equipped with converging section material (aperture).